

**INTERMEDIATE AND ITS PREPARATION**

Patent Number: JP55145650  
Publication date: 1980-11-13  
Inventor(s): SAINO TETSUYUKI; others: 05  
Applicant(s): NIPPON KAYAKU CO LTD  
Requested Patent: ☐ JP55145650  
Application Number: JP19790052615 19790428  
Priority Number(s):  
IPC Classification: C07C103/46; C07C103/84; C07C143/68; C07D263/16  
EC Classification:  
Equivalents: JP1381757C, JP61051578B

---

**Abstract**

---

NEW MATERIAL:A (2R,3R)- or (2R,3S)-3-aminopropionic acid ester derivative of formula I (X is Cl, etc.; R1 is lower alkyl, etc.; R2 is lower alkyl, etc.; R3 is ester residue) and a (4R,5S)- or (4S,5S)-oxazoline derivative of formula II.

EXAMPLE:(2R,3R)-N-Benzoyl-3-amino-2-chloro-4-phenylbutyric acid methyl ester.

USE:Synthetic intermediate of bestacin having a promoting activity of immunofunction, or its related compounds.

PROCESS:A compound of formula I is obtained by the treatment of a (2R,3R)- or (2R,3S)-3-amino-2-hydroxypropionic acid ester derivative of formula III with methanesulfonyl chloride in the presence of a thionyl chloride or an organic base.

---

Data supplied from the esp@cenet database - I2

## ⑫ 公開特許公報 (A)

昭55—145650

⑪ Int. Cl.<sup>3</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 昭和55年(1980)11月13日

C 07 C 103/46

7330—4H

103/84

7330—4H

143/68

7162—4H

C 07 D 263/16

7306—4C

発明の数 6

審査請求 未請求

(全 11 頁)

## ⑭ 中間体およびその製造法

与野市上落合1039

⑮ 特 願 昭54—52615

⑯ 発 明 者 加藤国基

与野市大戸620—6

⑰ 出 願 昭54(1979)4月28日

⑯ 発 明 者 滝田智久

朝霞市根岸1445—16

特許法第30条第1項適用 昭和53年11月3日

⑯ 発 明 者 梅沢浜夫

東京都練馬区豊玉北4—28

第16回ペプチド化学討論会において発表

⑰ 出 願 人 日本化薬株式会社

東京都千代田区丸の内1丁目2

⑯ 発 明 者 才野哲之

与野市上落合1039

番1号

⑯ 発 明 者 西沢林蔵

東京都豊島区巣鴨3—18—16

⑰ 代 理 人 弁理士 竹田和彦

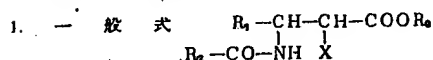
⑯ 発 明 者 瀬谷賢二

## 明 細 書

## 1. 発明の名称

中間体およびその製造法

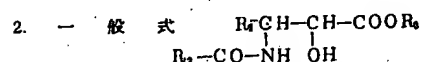
## 2. 特許請求の範囲



(式中、Xは塩素原子またはメタンスルホニルオキシ基、R<sub>1</sub>は低級アルキル基、シクロアルキル低級アルキル基、フェニル基あるいは未置換および置換ベンジル基を示し、R<sub>2</sub>は低級アルキル基あるいは未置換および置換フェニル基を示し、R<sub>3</sub>はエステル残基を示す。)

で表わされる(2R, 3R)あるいは(2R, 3S)

—3—アミノプロピオン酸エステル誘導体。



(式中、R<sub>1</sub>は低級アルキル基、シクロアルキル低級アルキル基、フェニル基あるいは未置換および置換ベンジル基を示し、R<sub>2</sub>は低

級アルキル基あるいは未置換および置換フェニル基を示し、R<sub>3</sub>はエステル残基を示す。)

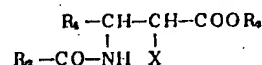
で表わされる(2R, 3R)あるいは(2R, 3S)

—3—アミノ—2—ヒドロキシプロピオン酸

エステル誘導体に塩化チオニル、あるいは有機塩

基の存在下塩化メタンスルホニルを作用させ

ることを特徴とする一般式

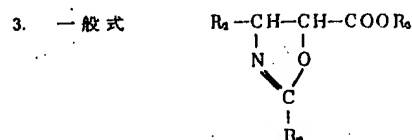


(式中、Xは塩素原子またはメタンスルホニルオキシ基を示し、R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>は前記と同意義である。)

で表わされる(2R, 3R)あるいは(2R, 3S)

—3—アミノプロピオン酸エステル誘導体の

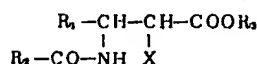
製造法。



(式中、R<sub>1</sub>は低級アルキル基、シクロアルキ

ル低級アルキル基、フェニル基あるいは未置換および置換ベンジル基を示し、 $R_2$ は低級アルキル基あるいは未置換および置換フェニル基を示し、 $R_3$ はエステル残基を示す。)で表わされる(4R, 5S)あるいは(4S, 5S)-オキサゾリン誘導体。

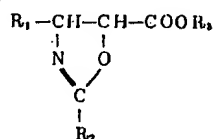
#### 4. 一般式



(式中、Xは塩素原子またはメタンスルホニルオキシ基を示し、 $R_1$ は低級アルキル基、シクロアルキル低級アルキル基、フェニル基、あるいは未置換および置換ベンジル基を示し、 $R_2$ は低級アルキル基あるいは未置換および置換フェニル基を示し、 $R_3$ はエステル残基を示す。)で表わされる(2R, 3R)あるいは(2R, 3S)-3-アミノプロピオン酸エステル誘導体を加熱あるいは塩基性物質と処理することとを特徴とする一般式

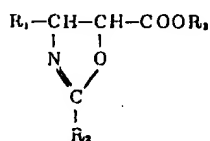
- 3 -

いは塩基性物質と処理することとを特徴とする一般式



(式中、 $R_1, R_2, R_3$ は前記と同意義である。)で表わされる(4R, 5S)あるいは(4S, 5S)-オキサゾリン誘導体の製造法。

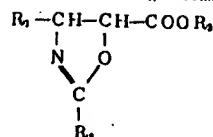
#### 6. 一般式



(式中、 $R_1$ は低級アルキル基、シクロアルキル低級アルキル基、フェニル基あるいは未置換および置換ベンジル基を示し、 $R_2$ は低級アルキル基あるいは未置換および置換フェニル基を示し、 $R_3$ はエステル残基を示す。)で表わされる(4R, 5S)あるいは(4S, 5S)-オ

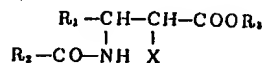
- 5 -

特開昭55-145650(2)



(式中、 $R_1, R_2, R_3$ は前記と同意義である。)で表わされる(4R, 5S)あるいは(4S, 5S)-オキサゾリン誘導体の製造法。

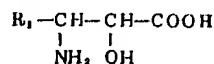
#### 5. 一般式



(式中、Xは塩素原子またはメタンスルホニルオキシ基を示し、 $R_1$ は低級アルキル基、シクロアルキル低級アルキル基、フェニル基、あるいは未置換および置換ベンジル基を示し、 $R_2$ は低級アルキル基あるいは未置換および置換フェニル基を示し、 $R_3$ はエステル残基を示す。)で表わされる(2R, 3R)あるいは(2R, 3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシプロピオン酸エステル誘導体を塩化チオニル又は塩化メタンスルホニルと反応させ、次いで加熱ある

- 4 -

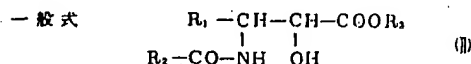
キサゾリン誘導体を酸で加水分解することとを特徴とする一般式



(式中、 $R_1, R_2, R_3$ は前記と同意義である。)で表わされる(2S, 3R)あるいは(2S, 3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシプロピオン酸誘導体の製造法。

#### 3. 発明の詳細な説明

本発明は(2R, 3R)あるいは(2R, 3S)-3-アミノプロピオン酸エステル誘導体およびその製造法、並びに(4R, 5S)あるいは(4S, 5S)-オキサゾリン誘導体およびその製造法、さらには(2S, 3R)あるいは(2S, 3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシプロピオン酸の製造法に関し、より詳しくは

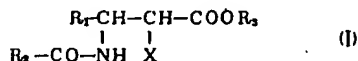


(式中、 $R_1$ は低級アルキル基、シクロアルキル低級アルキル基、フェニル基あるいは未置換

- 6 -

および置換ベンジル基を示し、 $R_2$ は低級アルキル基あるいは未置換および置換フェニル基を示し、 $R_3$ はエステル残基を示す。）

で表わされる(2R, 3R)あるいは(2R, 3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシプロピオン酸エステル誘導体に塩化チオニル、あるいは有機塩基の存在下塩化メタンスルホニルを作用させて一般式



(式中、Xは塩素原子またはメタンスルホニルオキシ基を示し、 $R_1, R_2, R_3$ は前記と同義である。)

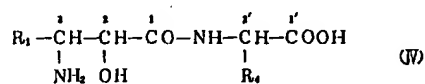
で表わされる(2R, 3R)あるいは(2R, 3S)-3-アミノプロピオン酸エステル誘導体およびその製造法、並びに一般式(I)で表わされる(2R, 3R)あるいは(2R, 3S)-3-アミノプロピオン酸エステル誘導体を溶媒中で加熱するか、あるいは塩基性物質と処理することによる

- 7 -

(式中、 $R_1$ および $R_2$ は前記と同義である。)で表わされる(2S, 3R)あるいは(2S, 3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシプロピオン酸誘導体を製造する方法に関する。

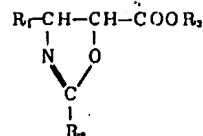
ベスタチン(Bestatin)すなわち(2S, 3R)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル-(S)-ロイミンは、放線菌の一種であるストレプトミセス・オリボレティキュリ(*Streptomyces olivoreticuli*)の培養液よりアミノペプチダーゼBの阻害物質として発見、単離された化合物であり(特開昭51-7187, 特開昭52-116435参照)、その後の研究により免疫機能促進作用を有することが発見され(特開昭52-117435参照)、免疫機能の低下に基づく多くの疾病の治療薬として期待されている。

本発明者らはすでに一般式

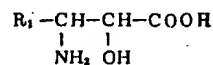


- 9 -

一般式



(式中、 $R_1, R_2, R_3$ は前記と同義である。)で表わされる(4R, 5S)あるいは(4S, 5S)オキサゾリン誘導体およびその製造法、さらには一般式(II)で表わされる(2R, 3R)あるいは(2R, 3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシプロピオン酸エステル誘導体を塩化チオニル、あるいは有機塩基の存在下塩化メタンスルホニルと反応させたのち反応生成物である一般式(I)で表わされる化合物を加熱または塩基性物質と処理して一般式(II)で表わされる(4R, 5S)あるいは(4S, 5S)-オキサゾリン誘導体を製造する方法、さらにまた一般式(II)で表わされる(4R, 5S)あるいは(4S, 5S)オキサゾリン誘導体を酸で加水分解して一般式



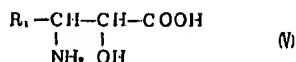
- 8 -

(ここで $R_1$ は、低級アルキル基、シクロアルキル低級アルキル基、フェニル基あるいは未置換および置換ベンジル基を、 $R_4$ は炭素数1~6のアルキル基、ヒドロキシアルキル基、メルカプトアルキル基、カルボキサミドアルキル基、アルコキシアルキル基、アルキルメルカプトアルキル基、カルボキシアルキル基、アリール基、アラール基または置換アラール基を示す。)で表わされる多くの化合物を合成し、そのいくつかはアミノペプチダーゼBに対してベスタチンよりも強い阻害作用を有することを発見した(特開昭52-136110参照)。

また、ベスタチンおよびその関連化合物における構造活性相関の研究から、上述の一般式(IV)において2位のS配置が極めて重要であることも発見した。(J. Med. Chem., 20, 510(1977)参照)。

従って、ベスタチンおよびその関連化合物の合成においては中間体である一般式

- 10 -



(ここで  $R_1$  は、低級アルキル基、シクロアルキル低級アルキル基、フェニル基あるいは未置換および置換ベンジル基を示す。) で表わされる (2S, 3R) あるいは (2S, 3S) - 3-アミノ-2-ヒドロキシプロピオン酸を合成することが極めて重要なことである。例えばベスタチンあるいはその立体異性体である (2S, 3S) - 3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル- $\beta$ -ロイシンの場合、(2S, 3R) あるいは (2S, 3S) - 3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸はそれぞれ D-フェニルアラニンあるいは L-フェニルアラニンから誘導されてきたが、(2R, 3R) あるいは (2R, 3S) - 3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸が必ず副生する。

しかし、これらの化合物と L-ロイシンを反応させて得られるベスタチンの光学異性体、すなわち (2R, 3R) あるいは (2R, 3S) - 3-ア-

-11-

メチルエステルを酸で加水分解することによって (2S, 3R) あるいは (2S, 3S) - 3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸が得られること、さらに上記で得られた (2R, 3R) あるいは (2R, 3S) - N-ベンゾイル-3-アミノ-2-クロル-4-フェニル酪酸メチルエステルあるいは (2R, 3R) あるいは (2R, 3S) - N-ベンゾイル-3-アミノ-2-メタンスルホニルオキシ-4-フェニル酪酸メチルエステルをクロロホルム中加熱またはピリジン中あるいは酢酸カリウムと処理することにより得られる (4R, 5S) あるいは (4S, 5S) - 4-ベンジルー-2-フェニルー- $\Delta^2$ -オキサゾリニン-5-カルボン酸メチルエステルを酸で加水分解することにより (2S, 3R) あるいは (2S, 3S) - 3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸が得られることを発見した。

本発明は上記の発見に基づいて完成されたものである。本発明によって得られる化合物は全て新規化合物であり、(2S, 3R) あるいは (2S,

-13-

ミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル- $\beta$ -ロイシンは殆んど酵素阻害作用を有しないため、これらの化合物は廃棄されてきた。

これは高価なフェニルアラニン、特に非天然型の D-フェニルアラニンを出発原料とする製造法にとっては極めて不利である。

そこで、本発明者らは (2R, 3R) および (2R, 3S) - 3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸をそれぞれ有効な (2S, 3R) および (2S, 3S) 一体に変換する方法がないかと鋭意研究した結果、(2R, 3R) あるいは (2R, 3S) - N-ベンゾイル-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸メチルエステルに塩化チオニルを反応させて得られる (2R, 3R) あるいは (2R, 3S) - N-ベンゾイル-3-アミノ-2-クロル-4-フェニル酪酸メチルエステルあるいは有機塩基の存在下塩化メタンスルホニルを反応させて得られる (2R, 3R) あるいは (2R, 3S) - N-ベンゾイル-3-アミノ-2-メタンスルホニルオキシ-4-フェニル酪酸

-12-

3S) - 3-アミノ-2-ヒドロキシプロピオン酸誘導体の製造のための重要な中間体である。

本発明をさらに詳しく説明すると、本発明に使用される (2R, 3R) または (2R, 3S) - 3-アミノ-2-ヒドロキシプロピオン酸エステル誘導体としては、一般式 (VI) において  $R_1$  が (1) メチル、エチル、プロピル、ブチルなどの低級アルキル基、(2) シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチルなどのシクロアルキル低級アルキル基、(3) フェニル基、(4) ベンジル基、(5) ハロゲン、低級アルキル基、低級アルキルオキシ基、低級アルキルオキシカルボニルオキシ基、ベンジルオキシ基、ベンジルオキシカルボニルオキシ基、ニトロ基、ベンジルオキシカルボニルアミノ基、低級アルキルオキシカルボニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、フタルイミノ基などで置換されたベンジル基などであり、 $R_2$  が (1) メチル、エチル、プロピルなどの低級アルキル基、(2) フェニル基、(3) 低級アルキル基、低級アルキルオキシ基、ハロゲン、ニトロ基などで置換さ

-14-

れたフェニル基であり、R<sub>2</sub>が(1)メチル、エチル、プロピル、ブチルなどの低級アルキル基、(2)フェニル基、(3)ハロゲン、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルキルオキシ基などで置換されたフェニル基、(4)ベンジル基、(5)ハロゲン、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルキルオキシ基で置換されたベンジル基などの化合物があげられる。

本発明のうち、一般式(I)で表わされる化合物においてXが塩素原子であるものは一般式(II)で表わされる3-アミノ-2-ヒドロキシプロピオン酸誘導体に塩化チオニルを1当量以上、好ましくは溶媒もかねて5~10当量加え、室温以下、好ましくは-10~-100℃で反応させることにより得られる。

反応は通常数時間ないし一夜で終了する。なお溶媒としてクロロホルム、塩化メチレン、ベンゼン、トルエンのような反応に関与しない不活性溶媒を加えてもよい。反応液から反応生成物を単離するには、塩化チオニルを室温以下で減

-15-

ンゼン、トルエンのような反応に関与しない不活性溶媒中で40℃以上に加熱することにより、または上記溶媒中1当量以上のビリジンのような塩基<sup>の存在下</sup>あるいは溶媒を留去したのちアルコール<sup>50~60℃</sup>にとかし酢酸カリウムあるいは酢酸ナトリウム<sup>20~40℃</sup>の存在下、室温又は加熱して数時間反応させることにより得られる。

反応液中からの一般式(II)で表わされるオキサゾリン誘導体の単離は、加熱する方法による場合は溶媒を減圧で留去することにより、また例えばビリジン、酢酸ナトリウム、酢酸カリウムのような塩基性物質を使用した場合は溶媒を減圧で留去したのち、再び酢酸メチル、酢酸エチル、エーテルのような水と混ざらない有機溶媒にとかして水洗し、無水硫酸マグネシウム、無水硫酸ナトリウムのような脱水剤で乾燥したのち溶媒を減圧で留去することにより行われる。

また一般式(II)で表わされる3-アミノ-2-ヒドロキシプロピオン酸エステル誘導体から一般式(III)で表わされるオキサゾリン誘導体を直接

-17-

圧下に留去し、残渣に~~溶媒を加えて~~エーテルのような不活性溶媒を加えて析出した結晶を採取すれば良い。また一般式(I)で表わされる化合物において、Xがメタンスルホニルオキシ基のものは一般式(III)で表わされる3-アミノ-2-ヒドロキシプロピオン酸エステル誘導体に、クロロホルム、塩化メチレン、ベンゼン、トルエンのような不活性溶媒中、1当量以上、好ましくは1.1~1.5当量のビリジンのような有機塩基の存在下、0~40℃で1当量以上、好ましくは1.1~1.5当量の塩化メタンスルホニルを加えて反応させるか、あるいは溶媒を兼ねる量のビリジンを用いて同様に反応させ、反応液に酢酸エチル、エーテルのような水と混合しない有機溶媒を加え、水洗後、無水硫酸マグネシウム、無水硫酸ナトリウムのような脱水剤で脱水し、溶媒を減圧下に留去することにより得られる。

また一般式(III)で表わされるオキサゾリン誘導体は一般式(I)の3-アミノプロピオン酸エステル誘導体をクロロホルム、塩化メチレン、ペ

-16-

製造する場合は、一般式(III)で表わされる3-アミノ-2-ヒドロキシプロピオン酸エステル誘導体に塩化チオニルを1当量以上、好ましくは3~10当量加え、室温以下、好ましくは-10~-100℃で数時間~一夜反応させる。なお溶媒としてクロロホルム、塩化メチレン、ベンゼン、トルエンのような反応に関与しない不活性溶媒を加えても良い。反応終了後、40℃以上に一夜加熱し、減圧で乾固して、一般式(III)で表わされるオキサゾリン誘導体とするか、あるいはまた一般式(III)で表わされる3-アミノ-2-ヒドロキシプロピオン酸エステル誘導体に塩化メタンスルホニル1~1.2当量およびビリジンを1当量以上、好ましくは溶媒を兼ねる量加えて反応させ、一般式(IV)で表わされるオキサゾリン誘導体とすれば良い。反応液からの単離は反応液を中和するに足る希硫酸を加え、水と混ざらない有機溶媒で抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウム、無水硫酸ナトリウムのような脱水剤で脱水乾燥したのち有機溶媒を減圧で留去すれば良い。

-18-

また得られた一般式(1)で表わされるオキサソリン誘導体は常法により加水分解することにより、β-ペスタチン関連化合物の合成中間体として有用な(2S, 3R)あるいは(2S, 3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシプロピオン酸誘導体に導くことができる。

加水分解のための酸としては無機酸、有機酸いずれでもよく、特にその種類を問わないが、無機酸としては塩酸、臭化水素酸、硫酸などがあげられ、有機酸としてはベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸などが好ましい。

また加水分解に際し、反応生成物が酸の水溶液に溶けにくいときは、溶解性をあげて加水分解を促進するために、親水性の有機溶媒、たとえばテトラヒドロフラン、ジオキサン、低級アルコール類、エチレングリコール、メチルセロソルブ、ジグリム、アセトン、メチルエチルケトン、ジメチルスルホキシドなどを加えてもよい。反応温度は室温以上であれば特に制限はないが、反応を速やかに行うために、加熱還流

-19-

下に行うのが好ましい。

反応液から加水分解物を単離するには、アミノ酸単離の常法を適用すればよい。たとえば、反応液を酸で加水分解したときはアルカリで中和する等電点沈降法によって、あるいは反応液を強酸性イオン交換樹脂に吸着させ、アンモニア水で溶出し、濃縮することによって簡単に(2S, 3R)または(2S, 3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシプロピオン酸誘導体を単離することができる。

なお本発明において原料として用いられる一般式(1)で表わされる(2R, 3R)または(2R, 3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシプロピオン酸誘導体は常法により、たとえばそれぞれ(2R, 3R)あるいは(2R, 3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシプロピオン酸類をアシル化剤によってアシル化し、次いでエステル化するか、または(2R, 3R)あるいは(2R, 3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシプロピオン酸類をエステル化し、次いでアシル化剤によってアシル化

-20-

することによって得ることができる。

以下実施例について本発明を具体的に説明する。

#### 実施例 1

##### (2R, 3R)-N-ベンゾイル-3-アミノ-2-クロル-4-フェニル酪酸メチルエステルの合成

(2R, 3R)-N-ベンゾイル-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸メチルエステル 6.15g (19.6mmol) を 0℃ に冷却した塩化チオニル 14.3ml (196mmol) 中に少量ずつ加え 0℃ で一夜反応させる。反応液を室温で減圧濃縮し、残渣にエーテル 300ml を加えると結晶が析出する。この結晶をろ取し、エーテルで洗浄すると目的物が得られる。収量 5.68g, m.p. 130~131℃,

$[\alpha]_{D}^{25} + 5.70^{\circ}$  (C=3.3, AcOH)

NMR スペクトル (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta = 3.0$  (d, d, 2H, J=7Hz, 3Hz:  $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ )

3.7 (s, 3H:  $-\text{COOCH}_3$ )

-21-

4.5~5.3 (multi, 2H:  $-\text{CH}-\text{NH}$ ,  $\text{CH}-\text{Cl}$ )

6.8 (broad, 1H:  $\text{NH}-\text{CO}$ )

7.1~7.8 (multi, 10H:  $-\text{C}_6\text{H}_5$  × 2)

元素分析 (C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>NCl)

	C	H	N	Cl
計算値	65.15%	5.47	4.22	10.69
実測値	64.88	5.59	4.06	10.95

#### 実施例 2

##### (2R, 3S)-N-ベンゾイル-3-アミノ-2-クロル-4-フェニル酪酸メチルエステルの合成

(2R, 3S)-N-ベンゾイル-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸メチルエステル 4.70g (15.0mmol) を 0℃ に冷却した塩化チオニル 12ml (150mmol) 中に少量ずつ加え、0℃ で一夜反応させる。反応液を室温で減圧濃縮し、残渣にエーテル 300ml を加え、析出した結晶をろ取し、次いで展開溶媒としてクロロホルム：酢酸エチル=1:1 を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィを行い、目的物

-22-

を含むフラクションを集め、減圧で溶媒を留去すると目的物が得られる。

収量 980 ㎎, m.p. 139~140℃

$[\alpha]_{D}^{20} -97.1^{\circ}$  (C=1.32, AcOH)

NMRスペクトル (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta = 3.1$  (d, 2H, J=7 Hz:  $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ )

3.7 (s, 3H:  $-\text{COOCH}_3$ )

4.5 (d, 1H, J=3 Hz:  $\text{CH}-\text{Cl}$ )

4.7~5.4 (multi, 1H:  $-\text{CH}-\text{NH}$ )

6.5 (broad, 1H:  $\text{NH}-\text{CO}$ )

7.1~7.8 (multi, 10H:  $\text{C}_6\text{H}_5 \times 2$ )

#### 実施例 3

(2R, 3R)-N-ベンゾイル-3-アミノ-2-クロル-5-メチルヘキササン酸メチルエステルの合成

(2R, 3R)-N-ベンゾイル-3-アミノ-2-ヒドロキシ-5-メチルヘキササン酸メチルエステル 1.4 g (5.00 mmol) をクロロホルム 5 ml にとかして 0℃ に冷却し、塩化チオニル 1.1 ml (15 mmol) を加えて一夜かくはんする。

-23-

抽出する。酢酸エチル層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣にエーテル 50 ml を加えてよくかくはんし、不溶物を濾取する。このものを酢酸エチルのみで再結晶すると目的物が得られる。収量 590 ㎎。

m.p. 98.5~99.5℃

$[\alpha]_{D}^{25} +40.7^{\circ}$  (C=1.7910, AcOH)

NMRスペクトル (CDCl<sub>3</sub>+DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta = 2.8$  (s, 3H:  $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ )

3.2~3.3 (d, 2H, J=6 Hz:  $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ )

3.8 (s, 3H:  $-\text{COOCH}_3$ )

4.8~5.2 (m, 2H:  $-\text{CH}-\text{NH}$ ,  $-\text{CH}-\text{O}-$ )

7.2~8.2 (m, 10H:  $\text{C}_6\text{H}_5 \times 2$ )

8.8 (broad, 1H:  $-\text{NH}-\text{CO}-$ )

#### 実施例 5

(2R, 3S)-N-ベンゾイル-3-アミノ-2-メタンスルホニルオキシ-4-フェニル酪酸メチルエステルの合成

(2R, 3S)-N-ベンゾイル-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸メチルエ

溶媒を減圧で留去すると半固体の目的物が得られる。収量 1.15 g

NMRスペクトル (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta = 0.8 \sim 1$  (multi, 6H:  $-\text{CH}-(\text{CH}_2)_2$ )

1~2 (multi, 3H:  $-\text{CH}_2-\text{CH}-(\text{CH}_2)_2$ )

3.8 (s, 3H:  $-\text{COOCH}_3$ )

4.1~5 (multi, 2H:  $\text{CH}-\text{NH}$ ,  $\text{CH}-\text{Cl}$ )

6.8 (broad, 1H:  $\text{NH}-\text{CO}$ )

7.1~8.1 (multi, 5H:  $\text{C}_6\text{H}_5$ )

#### 実施例 4

(2R, 3R)-N-ベンゾイル-3-アミノ-2-メタンスルホニルオキシ-4-フェニル酪酸メチルエステルの合成

(2R, 3R)-N-ベンゾイル-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸メチルエステル 3.13 g (10.0 mmol) をピリジン 15 ml にとかし氷冷する。塩化メタンスルホニル 0.85 ml (11 mmol) を加え、氷冷下 2 時間かくはんする。反応液に同量の水を加え、のち 1 規定塩酸で pH 3 とし、酢酸エチル 50 ml で沈澱物を

-24-

テル 1.00 g (3.18 mmol) をピリジン 16 ml にとかし 0℃ に冷却する。塩化メタンスルホニル 0.76 g (6.7 mmol) を加え、室温にて 4.5 時間かくはんする。

反応液に同量の水を加え 1 規定塩酸で pH 3 にする。油状物を酢酸エチル 100 ml で抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。

溶媒を留去して得られた残渣をエーテルで充分に洗浄し、濾取すると、目的物が得られる。収量 870 ㎎。母液は実施例 5 に使用する。2 ㎎。

m.p. 125~127℃

$[\alpha]_{D}^{17} -96.2^{\circ}$  (C=1.1 AcOH)

NMRスペクトル (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta = 3.1$  (d, 2H, J=8 Hz:  $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ )

3.2 (s, 3H:  $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{CH}_3$ )

3.8 (s, 3H:  $-\text{COOCH}_3$ )

4.9~5.3 (multi, 2H:  $-\text{CH}-\text{NH}$ ,  $-\text{CH}-\text{O}-$ )

6.5 (broad, 1H:  $\text{NH}-\text{CO}$ )

7.2~7.8 (multi, 10H:  $\text{C}_6\text{H}_5 \times 2$ )

-26-



## 実施例 6

(4R, 5S)-4-ベンジル-2-フェニル-  
Δ<sup>1</sup>-オキサゾリン-5-カルボン酸メチルエ  
ステルの合成

実施例 1 で得られた (2R, 3R)-N-ベンジ  
ル-3-アミノ-2-クロル-4-フェニル酪  
酸メチルエステル 3.31 g (1.0.0 mmol) をクロ  
ロホルム 50 ml、ピリジン 0.8 ml とともに 55  
℃で一日かくはんする。反応液に同量の水を加  
え、1 規定塩酸で pH3 としたのち酢酸エチル  
200 ml で抽出する。酢酸エチル層を水洗後、無  
水硫酸マグネシウムで乾燥し、~~次いで~~ 酢酸エチル  
を減圧で溜去すると油状の目的物が得られる。  
収量 2.79 g

NMR スペクトル (CDCl<sub>3</sub>)

δ = 3.0 (multi, 2H:  $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ )  
3.6 (s, 3H:  $-\text{COOCH}_3$ )  
4.3~4.9 (multi, 2H:  $\text{CH}-\text{N}$ ,  $\text{CH}-\text{O}$ )  
7.1~8.0 (multi, 10H:  $\text{C}_6\text{H}_5 \times 2$ )

-27-

## 実施例 8

(4S, 5S)-4-ベンジル-2-フェニル-  
Δ<sup>1</sup>-オキサゾリン-5-カルボン酸メチルエ  
ステルの合成

実施例 2 で得られた (2R, 3S)-N-ベンジ  
ル-3-アミノ-2-クロルフェニル酪酸メ  
チルエステル 3.31 mg (1.0.0 mmol) をクロロホ  
ルム 5 ml 中ピリジン 0.08 ml と共に実施例 6 と  
同様処理すると、油状の目的物が得られる。  
収量 2.50 mg。

NMR スペクトル (CDCl<sub>3</sub>)

δ = 2.9 (d, 2H, J = 8 Hz:  $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ )  
3.6 (s, 3H:  $-\text{COOCH}_3$ )  
4.6~5.2 (multi, 2H:  $-\text{CH}-\text{N}$ ,  $-\text{CH}-\text{O}$ )  
7.1~8.1 (multi, 10H:  $\text{C}_6\text{H}_5 \times 2$ )

実施 2 において見られた δ = 6.5 ppm の NH の  
シグナルは消失している。

赤外吸収スペクトルにおいて 3400 cm<sup>-1</sup> の  
NH の吸収は見られない。

-29-

実施例 1 において見られた δ = 6.8 ppm の NH  
プロトンのシグナルは消失している。

赤外吸収スペクトルにおいて 3400 cm<sup>-1</sup> の NH  
の吸収は見られない。

## 実施例 7

実施例 6 で得られたオキサゾリン誘導体 500  
mg を濃塩酸 5 ml、ジオキサン 5 ml とともに一夜  
還流させ加水分解を行う。反応液を減圧で濃縮  
し、残液に水、エーテルを加え分液する。水層を  
50 ml に希釈し、ダウエックス® 50 (50~  
100 メッシュ) 2 ml のカラムに通して水洗後、  
2 規定アンモニア水で吸着物を溶出する。溶出  
液を減圧乾固し、残渣をアセトンで洗浄し、  
回収すると (2S, 3R)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-  
4-フェニル酪酸が得られる。収量 160 mg  
このものは (2R, 3R) 体を含まないことが高速  
液体クロマトグラフィにより確認され、またそ  
の旋光度、赤外吸収スペクトル、薄層クロマト  
グラフィの結果も標品と一致した。

-28-

## 実施例 9

実施例 8 で得られたオキサゾリン誘導体 150  
mg を濃塩酸 2 ml、ジオキサン 2 ml とともに一夜  
還流させる。反応液を減圧で濃縮し、残液に水、  
エーテルを加えて振盪し、分液する。水層を 30  
ml に希釈し、ダウエックス® 50 (50~100 メ  
ッシュ) 2 ml のカラムに通して水洗後、2 規定  
アンモニア水で吸着物を溶出する。溶出液を減  
圧乾固し、残渣をアセトンで洗浄し、  
回収すると (2S, 3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フ  
ェニル酪酸が得られる。収量 65 mg、このものは  
(2R, 3S) 体を含まないことが高速液体クロマ  
トグラフィにより確認され、またその旋光度、  
赤外吸収スペクトル、薄層クロマトグラフィの  
結果も標品と一致した。

## 実施例 10

(4R, 5S)-4-イソブチル-2-フェニル-  
Δ<sup>1</sup>-オキサゾリン-5-カルボン酸メチル  
エステルの合成

実施例 3 で得られた (2R, 3R)-N-ベンジ

-30-

イル-3-アミノ-2-クロル-5-メチルヘキサノ酸メチルエステル298mg(1.00mmol)をクロロホルム5ml中ピリジン0.08mlとともに実施例6と同様に処理すると、油状の目的物が得られる。

収量185mg

NMRスペクトル(CDCI<sub>3</sub>)

$\delta = 1.0$  [d, 6H, J=7Hz:  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ]  
 $1.2 \sim 2.4$  [multi, 3H:  $-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2-$ ]  
 $3.8$  (s, 3H:  $-\text{COOCH}_3$ )  
 $4.1 \sim 4.9$  (multi, 2H:  $-\text{CH}-\text{N}$ ,  $-\text{CH}-\text{O}$ )  
 $7.2 \sim 8.1$  (multi, 5H:  $-\text{C}_6\text{H}_5$ )

実施例3において見られた $\delta = 6.8$  ppmのNHのシグナルは消失している。赤外吸収スペクトルにおいて $3400\text{cm}^{-1}$ のNHの吸収は見られない。

#### 実施例11

実施例10で得られたオキサゾリン誘導体約100mgを濃塩酸2ml、ジオキサン2mlとともに一夜還流させる。反応液を減圧で濃縮し残液

-31-

を減圧で濃縮すると油状物が得られる。このものは実施例6において得られた(4R,5S)-4-ベンジル-2-フェニル- $\Delta^1$ -オキサゾリン-5-カルボン酸メチルエステルとそのNMRスペクトル、赤外吸収スペクトル、薄層クロマトグラフィの結果が一致した。

#### 実施例13

(4S,5S)-4-ベンジル-2-フェニル- $\Delta^1$ -オキサゾリン-5-カルボン酸メチルエステル  
 ステルの合成

実施例2において得られた(2R,3R)-N-ベンゾイル-3-アミノ-2-クロル-4-フェニル酪酸メチルエステル150mg(0.45mmol)をベンゼン5ml中で実施例12と同様に処理すると油状物が得られる。このものは実施例8の(4S,5S)-4-ベンジル-2-フェニル- $\Delta^1$ -オキサゾリン-5-カルボン酸メチルエステルとそのNMRスペクトル、赤外吸収スペクトル、薄層クロマトグラフィが一致した。

-33-

に水、エーテルを加え<sup>12</sup>振盪し、分液する。水層を30mlに希釈しダウエックス50(50~100メッシュ)2mlのカラムに通し、水洗後2規定アンモニア水で吸着物を溶出する。溶出液を減圧で乾固し、残渣をアセトンで洗浄し、回収すると(2S,3R)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-5-メチルヘキサノ酸が得られる。収量43mg。このものの旋光度、赤外吸収スペクトル、薄層クロマトグラフィの結果は標品と一致し、メタノール性塩酸、<sup>12</sup>次いで無水<sup>12</sup>沸化酢酸と処理したのちのガスクロマトグラフィの結果で、(2R,3R)体を含まないことが確認された。

#### 実施例12

(4R,5S)-4-ベンジル-2-フェニル- $\Delta^1$ -オキサゾリン-5-カルボン酸メチルエステル  
 ステルの合成

実施例1で得られた(2R,3R)-N-ベンゾイル-3-アミノ-2-クロル-4-フェニル酪酸メチルエステル60mg(0.18mmol)をクロロホルム5ml中で2日間還流させる。反応液

-32-

#### 実施例14

(4R,5S)-4-イソブチル-2-フェニル- $\Delta^1$ -オキサゾリン-5-カルボン酸メチルエステル  
 ステルの合成

実施例3において得られた(2R,3R)-N-ベンゾイル-3-アミノ-2-クロル-5-メチルヘキサノ酸メチルエステル150mg(0.52mmol)をベンゼン5ml中実施例12と同様に処理して油状物を得る。このものは実施例10において得られた(4R,5S)-4-イソブチル-2-フェニル- $\Delta^1$ -オキサゾリン-5-カルボン酸メチルエステルとそのNMRスペクトル、赤外吸収スペクトル、薄層クロマトグラフィが一致した。

#### 実施例15

(4S,5S)-4-ベンジル-2-フェニル- $\Delta^1$ -オキサゾリン-5-カルボン酸メチルエステル  
 ステルの合成

実施例5で得られた(2R,3S)-N-ベンゾイル-3-アミノ-2-メタンスルホニルオキ

-34-

シ-4-フェニル酪酸メチルエステル150mg (0.38 mmol) をクロロホルム5 mlにとかし、ピリジン0.04 mlを加え、室温で一夜かくはんする。反応液に希塩酸を加えて酸性にし、酢酸エチルで抽出する。酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去すると油状物100mgが得られる。このものは実施例8で得られた(4S, 5S)-4-ベンジル-2-フェニル- $\Delta^1$ -オキサゾリン-5-カルボン酸メチルエステルとそのNMRスペクトル、赤外吸収スペクトル、薄層クロマトグラフィの結果が一致した。

## 実施例16

(4S, 5S)-4-ベンジル-2-フェニル- $\Delta^1$ -オキサゾリン-5-カルボン酸メチルエ  
ステルの合成

実施例5で得られた(2R, 3S)-N-ベンゾイル-3-アミノ-2-メタンスルホニルオキシ-4-フェニル酪酸メチルエステル150mg (0.38 mmol) をクロロホルム5 mlにとかし、

-35-

50℃で一夜かくはんする。反応液を減圧で濃縮し、残液に酢酸エチル10 mlと水5 mlを加え、分液する。酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで脱水乾燥し、溶媒を減圧で留去すると油状物が得られる。このものは実施例8で得られた(4S, 5S)-4-ベンジル-2-フェニル- $\Delta^1$ -オキサゾリン-5-カルボン酸メチルエステルとそのNMRスペクトル、赤外吸収スペクトル、薄層クロマトグラフィの結果が一致した。

## 実施例17

(4R, 5S)-4-ベンジル-2-フェニル- $\Delta^1$ -オキサゾリン-5-カルボン酸メチルエ  
ステルの合成

実施例4で得られた(2R, 3R)-N-ベンゾイル-3-アミノ-2-メタンスルホニルオキシ-4-フェニル酪酸メチルエステル350mg (0.89 mmol)ピリジン0.07 mlをクロロホルム5 ml中で実施例1と同様に処理すると、油状物が得られる。このもののNMRスペクトル、赤外吸収スペクトル、薄層クロマトグラフィは

-36-

実施例6で得られた(4R, 5S)-4-ベンジル-2-フェニル- $\Delta^1$ -オキサゾリン-5-カルボン酸メチルエステルに一致した。

## 実施例18

(4R, 5S)-4-ベンジル-2-フェニル- $\Delta^1$ -オキサゾリン-5-カルボン酸メチルエ  
ステルの合成

実施例4で得られた(2R, 3R)-N-ベンゾイル-3-アミノ-2-メタンスルホニルオキシ-4-フェニル酪酸メチルエステル150mg (0.38 mmol)を、実施例18と同様に処理すると(4R, 5S)-4-ベンジル-2-フェニル- $\Delta^1$ -オキサゾリン-5-カルボン酸メチルエステルが得られる。収量105mg。このものは実施例6で得られたものと、そのNMRスペクトル、赤外吸収スペクトル、薄層クロマトグラフィが一致した。

## 実施例19

(4R, 5S)-4-ベンジル-2-フェニル- $\Delta^1$ -オキサゾリン-5-カルボン酸メチルエ

-37-

## ステルの合成

実施例1で得られた(2R, 3R)-N-ベンゾイル-3-アミノ-2-クロール-4-フェニル酪酸メチルエステル250mg (0.70 mmol)をメタノール10 ml中酢酸カリウム75.5mg (0.77 mmol)とともに40℃に加熱する。3時間後、メタノールを減圧で留去し、残液に酢酸エチルと水を加えて振盪し、分液する。酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち酢酸エチルを留去すると油状物が得られる。このものは実施例6で得られた(4R, 5S)-4-ベンジル-2-フェニル- $\Delta^1$ -オキサゾリン-5-カルボン酸メチルエステルとそのNMRスペクトル、赤外吸収スペクトル、薄層クロマトグラフィの結果が一致した。

## 実施例20

(4R, 5S)-4-ベンジル-2-フェニル- $\Delta^1$ -オキサゾリン-5-カルボン酸メチルエ  
ステルの合成

(2R, 3R)-N-ベンゾイル-3-アミノ-

-38-

2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸メチルエステル 3.14 g (10.0 mmol) を 0℃ に冷却した塩化チオニル 7.2 ml 中に 0℃ ~ 5℃ で加え、同温で 1 時間かくはんしたのち温度を 65℃ に上げ、一夜かくはんする。塩化チオニルを減圧で留去したのちクロロホルムを加えて減圧濃縮をくりかえすと、油状物が得られる。得られた油状物は NMR スペクトル、赤外吸収スペクトル、薄層クロマトグラフィーの結果が実施例 6 で得られた (4R, 5S)-4-ベンジル-2-フェニル- $\Delta^1$ -オキサゾリン-5-カルボン酸メチルエステルと一致した。

## 実施例 21

(4R, 5S)-4-ベンジル-2-フェニル- $\Delta^1$ -オキサゾリン-5-カルボン酸メチルエステル の合成

(2R, 3R)-N-ベンゾイル-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸メチルエステル 3.14 g (10.0 mmol) をピリジン 50 ml にとかし、0℃ に冷却し、同温度で塩化メタンスルホン 1.50 g

ホニル 1.26 g (11.0 mmol) を加える。室温に 1 夜かくはんする。反応液に同量の水を加え、規定塩酸で pH3 にし生じた油状物を酢酸エチル 100 ml で抽出する。水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧で留去すると油状物が得られる。収量 3.0 g。このものは NMR スペクトル、赤外吸収スペクトル、薄層クロマトグラフィーの結果が実施例 6 で得られた (4R, 5S)-4-ベンジル-2-フェニル- $\Delta^1$ -オキサゾリン-5-カルボン酸メチルエステルと一致した。

## 実施例 22

(4S, 5S)-4-ベンジル-2-フェニル- $\Delta^1$ -オキサゾリン-5-カルボン酸メチルエステル の合成

実施例 5 におけるエーテル溶液を濃縮し得られた油状物を酢酸エチル：ベンゼン：2：5 を展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し目的とするフラクションを集めると油状物が得られる。収量 4.0 g。このものは

NMR スペクトル、赤外吸収スペクトル、薄層クロマトグラフィーの結果が実施例 8 において得られた (4S, 5S)-4-ベンジル-2-フェニル- $\Delta^1$ -オキサゾリン-5-カルボン酸メチルエステルと一致した。

## 実施例 23

(4R, 5S)-4-イソブチル-2-フェニル- $\Delta^1$ -オキサゾリン-5-カルボン酸メチルエステル の合成

(2R, 3R)-N-ベンゾイル-3-アミノ-2-ヒドロキシ-5-メチルヘキサン酸メチルエステル 1.40 g (0.50 mmol)、ピリジン 5 ml 塩化メタンスルホン 6.3 mg (0.55 mmol) を実施例 18 と同様に処理すると油状物が得られる。収量 1.40 g。このものは NMR スペクトル、赤外吸収スペクトル、薄層クロマトグラフィーの結果が実施例 10 で得られた (4R, 5S)-4-イソブチル-2-フェニル- $\Delta^1$ -オキサゾリン-5-カルボン酸メチルエステルと一致した。

特許出願人 日本化薬株式会社